

117823
#2
Rhens
2/22/88


For: SALT OF DICLOFENAC WITH A CYCLIC ORGANIC BASE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WHICH CONTAIN IT

(Single Priority) - Rev. 1/83

Sir:

Italian Application No. 22320 A/86; filed November 13, 1986

_____ was filed on _____ in parent appli-
cation Serial No. _____, filed _____.


Roger W. Parkhurst
Registration No. 25,177

Telephone: (703) 836-6400



MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO CENTRALE BREVETTI



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per **INV. IND.**

N. **22320 A 86**

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito, inoltre:
istanza di rettifica del 23/12/86 e relativo
allegato "A" (pag.3).*

7 SET. 1987

Roma, il

**IL DIRETTORE DELLA
DIVISIONE**

Dr. CESARE DI FILIPPO
Cesare Di Filippo



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

Ufficio Provinciale Industria Commercio e Artigianato di Milano

COPIA DEL VERBALE DI DEPOSITO PER BREVETTO D'INVENZIONE INDUSTRIALE

L'anno 1986 Il giorno TREDICI

del mese di NOVEMBRE

la Ditta ~~la Ditta~~ RICERFARMA srl e IBSA S.A.

di nazionalità italiana e svizzera con sede rispettivamente in Milano, via Moisé: Loria 75
residente in Massagno-Lugano via al Ponte 13

a mezzo mandatari o DR. GEMMA GERVASI

ed elettivamente domiciliati agli effetti di legge a Milano - Viale BIANCA MARIA, 33

presso NOTARBARTOLO & GERVASI S.r.l.

ha presentato a me sottoscritto:

- Domanda in bollo per la concessione di un BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

avente per

TITOLO:

"Sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina e composizioni farmaceutiche che lo contengono"

Inventor i designat i

A. ZIGGIOTTI e M. DI SCHIENA

Priorità della domanda di brevetto in:



corredata di:

- Descrizione in duplo di n. 9 pagine di scrittura.

~~Disegni tecnici in duplo.~~

- Lettera d'incarico - ~~Dichiarazione di rinuncia ad Atto di procura.~~

~~Documenti di priorità e traduzione testuale~~

~~Atto di designazione dell'inventore.~~

~~Atto di designazione dell'inventore.~~

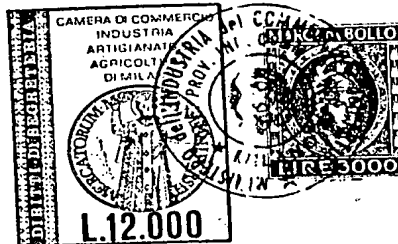
- Attestazione di versamento sul c/c postale n.00668004 intestato all'Ufficio del Registro tasse e concessioni di Roma di L. 122.000= emessa dall'Uff. Postale di Milano 2 Il 13/11/86 n. 303

- Marca da bollo da L. 3.000.-

Il trovato di cui alla presente domanda non costituisce oggetto di altri depositi di uguale contenuto, dovunque effettuati in pari data, da parte del medesimo titolare.

La domanda, le descrizioni ed i disegni sopraelencati sono stati firmati dal richiedente e da me controfirmati e bollati col timbro d'ufficio

IL DEPOSITANTE
[Signature]



L'UFFICIALE ROGANTE

Paolo Lombardi

p. il Direttore

(Benito Boschetto)

IL CAPO DELL'UFFICIO BREVETTI

(Norma Serlo)

Per copia conforme all'originale

"Si precisa che per tale domanda e allegati l'imposta di bollo è stata assolta conformemente alla circolare n. 163/83 dell'U.C.B., con riserva di eventuali integrazioni che saranno dallo stesso richieste in sede di concessione"

N° 8047

Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal titolo: IBSA.1

"Sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina e composizioni farmaceutiche che lo contengono"

a nome di RICERFARMA srl con sede in Milano

ALTERGON S.A. con sede in Lugano

Inventori designati: Antonio ZIGGIOTTI e Michele DI SCHIENA

depositata il con il N.

§§§§§

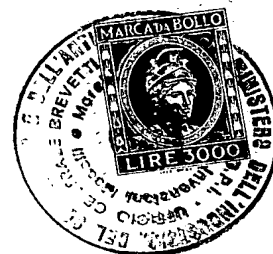
RIASSUNTO

Viene preparato il sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina sciogliendo il diclofenac in adatto solvente organico, aggiungendo idrossietilpirrolidina, facendo reagire i due composti, rimuovendo il solvente e cristallizzando il prodotto ottenuto. Detto sale è solubile in acqua in quantità superiore al 50% p/v ed è impiegato per preparare composizioni farmaceutiche preferibilmente in forma granulare da impiegare mediante discioglimento in acqua per somministrazione orale.

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce al sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina e alle composizioni farmaceutiche che lo contengono.

Più particolarmente la presente invenzione si riferisce al sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina nelle varie forme farmaceutiche e preferibilmente in forma granulare da impiegarsi in soluzioni estemporanee per uso orale.



Il diclofenac (acido -2/(2,6-diclorofenil)-ammino/ benzenacetico) é un farmaco antiinfiammatorio noto da lungo tempo che rientra, assieme a numerosi altri composti, nella formula generale del Brevetto USA 3.558.690.

Una delle caratteristiche di questi composti é che essi ciclizzano in ambiente acido dando i corrispondenti indolinoni. Per ottenere la stabilizzazione della forma aperta essi vengono salificati con basi organiche o inorganiche non tossiche come descritto ad esempio nello stesso brevetto sopracitato.

In questo brevetto, tuttavia, non viene data alcuna informazione circa la solubilità di detti sali in acqua e nonostante siano passati parecchi anni da quando sono a disposizione gli insegnamenti del brevetto stesso, non é stata messa in commercio alcuna composizione farmaceutica acquosa del diclofenac.

Ora noi abbiamo trovato che é possibile ottenere un sale altamente solubile in acqua del diclofenac salificando il diclofenac stesso con l'idrossietilpirrolidina. Ciò é del tutto sorprendente se si considera che il brevetto U.S.A. 3.558.690 comprende i sali del diclofenac con basi come il 2-ammino-etanolo e la pirrolidina che sono molto vicine da un punto di vista strutturale alla idrossietilpirrolidina e che questi sali sono praticamente insolubili in acqua.

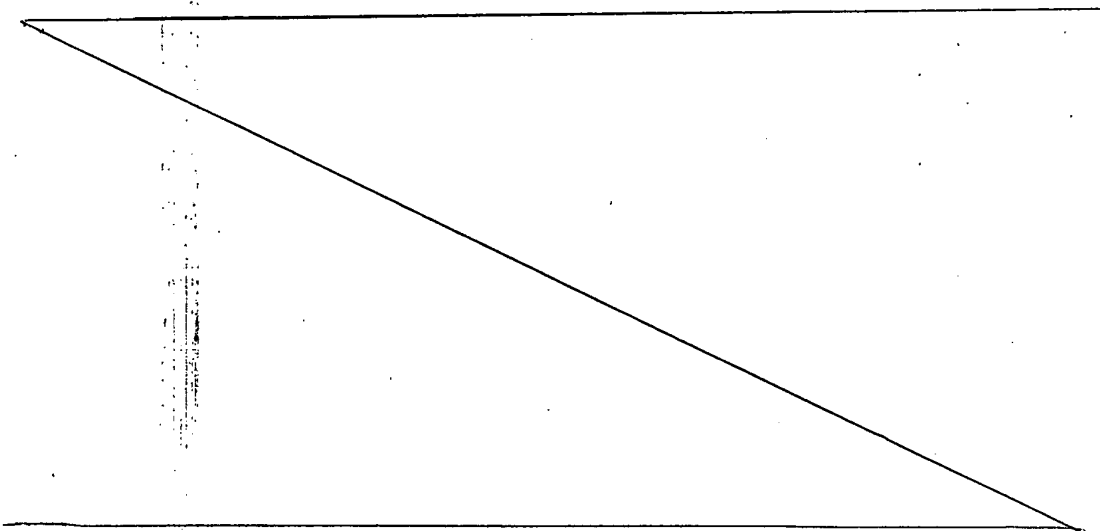
Un particolare imprevedibile vantaggio del sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina é costituito dal fatto che esso, al contrario della forma in compresse attualmente in uso per la sommini-

strazione orale, quando preparato in forma granulare e conservato in bustine impermeabili all'acqua, consente di preparare soluzioni acquose estemporanee che non danno gastrolesività, mentre mantengono totalmente il livello di attività.

E' evidente da un punto di vista farmaceutico applicativo, l'enorme vantaggio di un simile comportamento che non implica rischi per il paziente nell'assunzione del farmaco.

Costituisce quindi un oggetto della presente invenzione il sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina ed un ulteriore oggetto dell'invenzione é costituito dalle composizioni farmaceutiche contenenti una dose terapeuticamente utile di detto sale.

Il processo per la preparazione di questo sale é estremamente semplice da un punto di vista industriale in quanto caratterizzato dal fatto di sciogliere il diclofenac in adatto solvente organico, di aggiungere idrossietilpirrolidina, di fare reagire detti composti a temperatura ambiente, di rimuovere il solvente e di cristallizzare il prodotto ottenuto.



Solventi organici adatti per sciogliere il diclofenac sono l'acetone, l'etanolo ed il cloroformio; l'idrossietilpirrolidina che si impiega per la reazione deve essere distillata di fresco ed é impiegata in quantità equimolecolare oppure in leggero eccesso rispetto al diclofenac; la reazione viene condotta a temperatura ambiente, sotto agitazione per un tempo da 0,5 a 3 ore; il solvente viene rimosso mediante distillazione sotto vuoto a temperatura compresa fra 35 e 45°C; la cristallizzazione del sale é realizzata trattando il residuo della distillazione con esano o con etere di petrolio sotto energica agitazione; il sale grezzo ottenuto viene ridisciolto in acetone e ricristallizzato da esano o da etere di petrolio.

Le caratteristiche di solubilità del sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina (ID) in confronto con i sali del diclofenac con sodio (SD), con pirrolidina (PD) e con 2-amminoetanolo (AD) sono riportati nella seguente tabella:

Composto	Solubilità (% p/v)	pH della soluzione	Inizio della precipitazione
ID	>50	7,5	>24 h
SD	1,36	7,6	
PD	praticamente insolubile		
AD	praticamente insolubile		

Inoltre il sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina presenta un'elevata stabilità all'immagazzinamento.

Le composizioni farmaceutiche secondo la presente invenzione contengono una quantità terapeuticamente attiva del sale del diclofenac con l'idrossietilpirrolidina ed eccipienti farmaceuticamente accettabili di tipo organico od inorganico, liquidi o solidi e possono essere somministrate per via orale. Preferibilmente, dette composizioni contengono una quantità di ingrediente attivo corrispondente a 10-200 mg di diclofenac per unità di dosaggio.

Esempi di forme farmaceutiche preferite sono le forme granulari le quali vengono confezionate in bustine o sacchetti di materiale impermeabile all'acqua e vengono disciolte in poca acqua per ottenere soluzioni per somministrazione orale.

Oltre agli eccipienti dette composizioni possono contenere conservanti, stabilizzanti, umettanti, emulsionanti, sali per regolare la pressione osmotica, tamponi, coloranti, dolcificanti ed aromatizzanti. Esse sono preparate mediante metodi noti e possono contenere altri agenti terapeutici.

A scopo illustrativo, ma non limitativo, della presente invenzione vengono riportati i seguenti esempi.

ESEMPIO 1

Preparazione del sale di diclofenac con idrossietilpirrolidina

14,75 g (49,8 mmoli) di acido 2-[(2,6-diclorofenil)-ammino]benzenacetico (diclofenac) sono stati disciolti in acetone (50 ml) e alla soluzione così ottenuta sono stati aggiunti 5,75 g (49,9 mmoli) di idrossietilpirrolidina distillata di fresco.



Dopo aver tenuto sotto agitazione la soluzione per un'ora a temperatura ambiente, il solvente é stato allontanato sotto vuoto a 40°C.

L'olio residuo é stato trattato con esano (100 ml) e la miscela così ottenuta é stata tenuta sotto energica agitazione finché l'olio non si é trasformato in un solido cristallino che é stato separato mediante filtrazione e essiccato. Sono stati ottenuti 17 g di prodotto con p.f. 57-58°C (Resa 83% del teorico).

Il prodotto grezzo così ottenuto é stato disciolto in acetone (50 ml), decolorato con carbone animale e filtrato; la soluzione é stata evaporata sotto vuoto ed il residuo é stato trattato con esano come descritto più sopra. Si é ottenuto allo stato puro il sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina avente p.f. 97,5-100°C.

ESEMPIO 2

Preparazione di un granulato contenente il sale del diclorofenac con idrossietilpirrolidina.

E' stato preparato un granulato avente la seguente composizione:

Sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina	mg	70
Sorbitolo	mg	1798
Aspartame	mg	50
Polietilenglicole 6000	mg	150
E 124	mg	1
E 110 HC	mg	1
Aromi	mg	130

70 g di sale di diclofenac con idrossietilpirrolidina, 1,798 Kg di

sorbitolo e 50 g di aspartame sono stati miscelati in un miscelatore a cubo di acciaio per 20 minuti.

150 g di polietilenglicole 6000, 1 g di E 124 ed 1 g di E 110 HC sono stati disciolti in 250 ml di acqua bollente sotto agitazione.

La miscela solida e la soluzione così preparate sono state miscelate in un granulatore a letto fluido usando 100 ml di acqua di risciacquo; il granulato così ottenuto è stato setacciato su setacciatrice oscillante munita di una rete avente una luce netta di 1 mm.

A parte sono stati setacciati, con la stessa setacciatrice, 130 g di aromi e sono stati mescolati col suddetto granulato in un miscelatore a cubo per 20 minuti.

Il granulato così ottenuto è stato dosato in sacchetti di materiale impermeabile all'acqua dosando 2,2 g di granulato in ogni sacchetto.

Al momento dell'uso il contenuto di ogni sacchetto viene facilmente disciolto in poca acqua dando così luogo ad una soluzione bevibile che contiene, in termini di acido, 50 mg di diclofenac.

RIVENDICAZIONI

1. Sale del diclofenac (acido 2-/(2,6-diclorofenil)-ammino/benzenacetico) con idrossietilpirrolidina.
2. Processo per la preparazione del diclofenac (acido 2-/(2,6-diclorofenil)-ammino/benzenacetico) con idrossietilpirrolidina caratterizzato dal fatto di sciogliere il diclofenac in adatto

solvente organico, di aggiungere idrossietilpirrolidina, di fare reagire detti composti, di rimuovere il solvente e di cristallizzare il prodotto ottenuto.

3. Processo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detto solvente é l'acetone, l'etanolo o il cloroformio.

4. Processo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che l'idrossietilpirrolidina é addizionato in quantità equimolecolare oppure in leggero eccesso rispetto al diclofenac.

5. Processo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detta reazione é condotta a temperatura ambiente, sotto agitazione per un tempo da 0,5 a 3 ore.

6. Processo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che la rimozione del solvente é realizzata mediante distillazione sotto vuoto a temperatura compresa fra 35 e 45°C.

7. Processo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detta cristallizzazione é realizzata trattando il residuo della rimozione del solvente con esano o con etere di petrolio sotto energica agitazione.

8. Composizioni farmaceutiche contenenti quantità terapeuticamente attive del sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina unitamente ad eccipienti farmaceuticamente accettabili.

9. Composizioni secondo la rivendicazione 8, caratterizzate dal fatto di contenere una quantità del sale di diclofenac con idrossietilpirrolidina corrispondente a 10-200 mg di diclofenac per unità di dosaggio.

10. Composizioni secondo la rivendicazione 8, caratterizzate dal fatto di essere preparate in forma granulare, confezionate in bustine o sacchetti impermeabili all'acqua, e di essere disciolte in poca acqua per ottenere soluzioni per somministrazione orale.

§§§§

Milano, li

(PIC/sm)

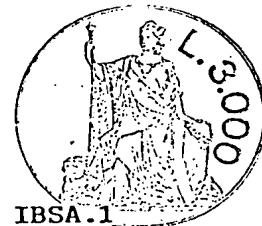
p. RICERFARMA srl e ALTERGON S.A.

Il Mandatario


DR. GEMMA GERVASI della

NOTARBARTOLO & GERVASI srl





MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

Ufficio Centrale Brevetti

ROMA

§§§§§§§

Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale a nome di

RICERFARMA srl e IBSA S.A. avente per titolo: "Sale del

diclofenac con idrossietilpirrolidina e composizioni farma-

ceutiche che lo contengono"

dep. il 13.11.1986 con il n. 22320 A/86

§§§§§

ISTANZA DI RETTIFICA

In base all'Art. 49 del D.P.R. 22 giugno 1979, n. 338 le

sottoscritte RICERFARMA srl e IBSA S.A. con sede rispettiva-

mente in Milano, via Moisè Loria 75 e in Massago-Lugano,

via al Ponte n. 13 a mezzo Mandatario DR. GEMMA GERVASI

della NOTARBARTOLO & GERVASI srl, viale Bianca Maria 33,

Milano, presso cui hanno eletto domicilio a tutti gli effetti

di legge chiedono che gli venga concesso di apportare le

integrazioni e rettifiche qui di seguito specificate.

L'impiegata addetta alla preparazione dei documenti di depo-

sito e alla battitura del testo ha scambiato materialmente

due lettere di incarico firmate ma non compilate ed erronea-

mente ha allegato alla domanda in oggetto una lettera di

incarico firmata da RICERFARMA srl e IBSA S.A. invece che

RICERFARMA srl e ALTERGON S.A.

L'errore é stato riportato anche sulla prima pagina del



testo del Brevetto.

ELENCO POSTILLE

POSTILLA 1 - pag. 1 riga 5 scrivere "ALTERGON S.A. con sede in Lugano" invece di "IBSA S.A. con sede in Massago-Lugano, via al Ponte n. 13"

La correzione va riportata anche sul verbale di deposito e sulla domanda in carta bollata da L. 3.000.

POSTILLA 2 - pag. 9 riga n. 8 scrivere "p. ALTERGON S.A. e RICERFARMA srl" invece di "p. IBSA S.A. e RICERFARMA srl"

§§§§§§§§§§

Milano, li 23.12.1986

(CA/sm)

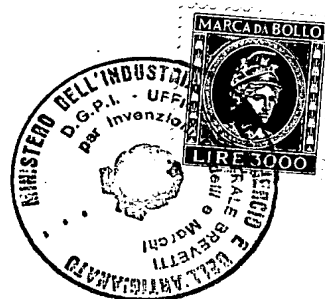
p. IBSA S.A. e RICERFARMA srl

Il Mandatario


DR. GEMMA GERVASI della

NOTARBARTOLO & GERVASI srl

N. 22320 A/86
=====



ALLEGATO A
=====

Rettifica alla Domanda di Brevetto n. 22320 A/86 depositata il
13.11.1986 contenuta in n. 2 (due) Postille, depositata
il

§§§§§§

ELENCO POSTILLE

POSTILLA 1 - pag. 1 riga 5 scrivere "ALTERGON S.A., con sede in Lugano"
e non "IBSA S.A. con sede in Massago-Lugano, via al Ponte n. 13".

POSTILLA 2 - pag. 9 riga 8 scrivere "p. ALTERGON S.A. e RICERFARMA srl"
invece di "p. IBSA S.A. e RICERFARMA srl"

§§§§§§

Milano, li

(CA/sm)

p. RICERFARMA srl e IBSA S.A.

Il Mandatario

DR. GEMMA GERVASI srl della

NOTARBARTOLO & GERVASI srl

Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal titolo: IBSA.1

"Sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina e composizioni farmaceutiche che lo contengono"

a nome di RICERFARMA srl con sede in Milano

POSTILLA 1 IBSA S.A. con sede in Massagno - Lugano

Inventori designati: Antonio ZIGGIOTTI e Michele DI SCHIENA

depositata il 13.11.1986 con il N. 22320 A/86

§§§§§

RIASSUNTO

Viene preparato il sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina sciogliendo il diclofenac in adatto solvente organico, addizionando idrossietilpirrolidina, facendo reagire i due composti, rimuovendo il solvente e cristallizzando il prodotto ottenuto.

Detto sale è solubile in acqua in quantità superiore al 50% p/v ed è impiegato per preparare composizioni farmaceutiche preferibilmente in forma granulare da impiegare mediante discioglimento in acqua per somministrazione orale.

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce al sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina e alle composizioni farmaceutiche che lo contengono.

Più particolarmente la presente invenzione si riferisce al sale del diclofenac con idrossietilpirrolidina nelle varie forme farmaceutiche e preferibilmente in forma granulare da impiegarsi in soluzioni estemporanee per uso orale.

10. Composizioni secondo la rivendicazione 8, caratterizzate dal fatto di essere preparate in forma granulare, confezionate in bustine o sacchetti impermeabili all'acqua, e di essere disciolte in poca acqua per ottenere soluzioni per somministrazione orale.

§§§§

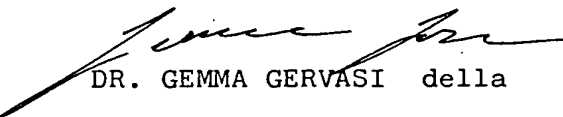
Milano, lì

(PIC/sm)

POSTILLA 2

p. IBSA S.A. e RICERFARMA srl

Il Mandatario



DR. GEMMA GERVASI della

NOTARBARTOLO & GERVASI srl

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.